



Обоснование необходимости RWE



Юнона Хомицкая
к.м.н., медицинский директор



RWE дополняют доказательства, полученные в рандомизированных клинических исследованиях

	Рандомизированные клинические исследования (РКИ)	Исследования рутинной практики
Цель	Может это работать?	Работает ли это?
Задача	Получение регуляторного одобрения	Влияние на реальную практику
Дизайн/условия	«Идеальные» условия	«Реальные» условия
Вмешательство	Фиксированный режим	Гибкий режим
Комплаенс	Высокий	От низкого до высокого
Внешняя валидность	От низкой до средней: гомогенные популяции	Высокая: гетерогенные популяции (включая «тяжелых» пациентов)
Внутренняя валидность	Высокая: группы отличаются только вмешательством	Низкая: существенное различие между группами может заключаться не только во вмешательстве

Почему РКИ рассматриваются как «золотой стандарт»?

- Рандомизация позволяет избежать системную ошибку, посредством обеспечения сопоставимости групп лечения в каждой, независимо от исследуемого лечения:
 - по факторам, о которых известно и не известно, что они могут оказывать влияние на исходы
 - Рандомизация может быть стратифицирована для повышения точности
- Ослепление устраняет влияние знания (пациента, исследователя или операционного персонала) о назначенной пациенту терапии на оценку исходов
- Высокая внутренняя валидность

НО ...

РКИ обычно высоко избирательны, редко отражают рутинную клиническую практику, часто исключают:

- Пожилых пациентов (65 лет и старше)
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями
- Пациенты, принимающие другие препараты

Почему РКИ производят данные с систематическими ошибками

Допущения, систематические ошибки и ограничения при разработке дизайна РКИ

4

- РКИ возможны только для ответа на узкий круг вопросов, т.е. имеет место **ограничение исследований оценкой влияния терапии на индивидуальном уровне**. Рандомизация в большинстве случаев не в состоянии ответить на комплексные научные вопросы (например, что способствует хорошему общему физическому и психологическому здоровью)
- **Допущение, что рандомизация была качественной**. Плохая рандомизация и, как следствие, плохое распределение исходных характеристик участников может оказывать влияние на исходы в разных группах терапии
- Селекция выборки, которая ограничивает применимость результатов к более широкой популяции и может приводить к **системной ошибке исходной селекции выборки** (например, требования к центрам для проведения исследования приводят селекции популяции исследования)
- РКИ не собирают в качестве исходных данных все возможные факторы (или некоторые), которые известны как альтернативно влияющие на исходы – т.е. **ограничение неполных исходных данных** (не собирают исходные данные пациентов по физической активности, стрессу и относительно иных факторов, которые могут влиять на первичные исходы и исказить результаты)
- Исследования часто проводятся с участием нескольких сотен пациентов, что зачастую недостаточно для получения достоверных данных и часто приводит к **систематической ошибке малой выборки**
- Анализ 10 наиболее цитируемых по всему миру РКИ показывает, что некоторые РКИ не были двойными слепыми или исходно были двойными слепыми, но позднее частично разослепились или были только частично ослеплены в одном рукаве исследования, что отражает (и зачастую является неизбежной) **системную ошибку отсутствия ослепления**
- Проведение исследования возможно только для специфических феноменов, которые позволяют разработать четко определенные переменные, соотносящиеся с экспериментальными моделями и для которых возможно оценка корреляций и каузальности – **ограничение количественных данных**

Допущения, систематические ошибки и ограничения при проведении РКИ

- Препарат исследования может работать только, если одновременно будет присутствовать большое количество влияющих (помимо лечения) факторов, сложно подлежащих оценке и контролю: **допущение соответствия всем неизменным условиям** (при проведении исследования некоторые систематические ошибки возникают из-за пациентов, исходно включённых в исследование, но потом отказавшихся от участия; переключения участников между группами, изменения принимаемой дозы препарата, пропущенных данных и т.д.)

Почему РКИ производят данные с систематическими ошибками

Допущения, систематические ошибки и ограничения при анализе РКИ

6

- При оценке результатов исследования после его проведения, РКИ сталкиваются с **допущением оценки в определенный момент времени**: корреляционные и каузальные связи с исходами во многих исследованиях зависят от того, когда исследователь решает оценивать исходные и конечные данные и, в итоге, среднесрочные исходы
- Различия в продолжительности исследования и в принимаемых дозах приводят к разным эффектам у разных участников исследования, т.е. к **ошибке измерений**
- **Допущение сохранения постоянных исходных характеристик**, но в реальности они меняются в ходе исследования, поэтому необходимо оценивать характеристики не только исходно, но и на момент конечного временного отрезка, так как эти изменения могут влиять на исходы и приводить к ошибке
- Исследования в большинстве спланированы так, чтобы оценить средний эффект – т.е. **существует ограничение среднего терапевтического эффекта**
- РКИ, целью которых является оценка результатов лечения у широкой популяции, не могут ответить на вопрос, применимы ли они у популяций, не участвовавших в исследовании, то **есть ошибка экстраполяции**
- Также при представлении результатов лечения может возникать **систематическая ошибка наилучшего результата**, так как финансовые спонсоры и журналы иногда с меньшей вероятностью принимают публикации с незначимыми и негативными результатами. Спонсор может быть заинтересован в публикации определенных исходов, что может приводить к **ошибке спонсора**
- **Ограничение наличия сравнения только с плацебо или только со стандартной терапией** – представляемые преимущества лечение могут быть иногда следствием низкой эффективности стандартной терапии

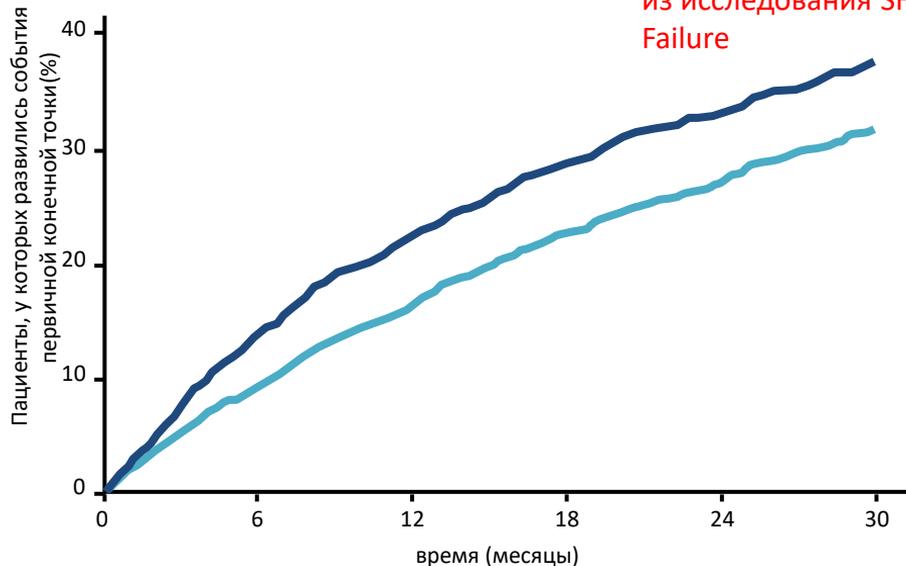
SERVIER

Влияние ивабрадина на первичные исходы

Смерть от сердечно-сосудистых исходов или госпитализации по поводу ХСН

Отношение рисков=0,76

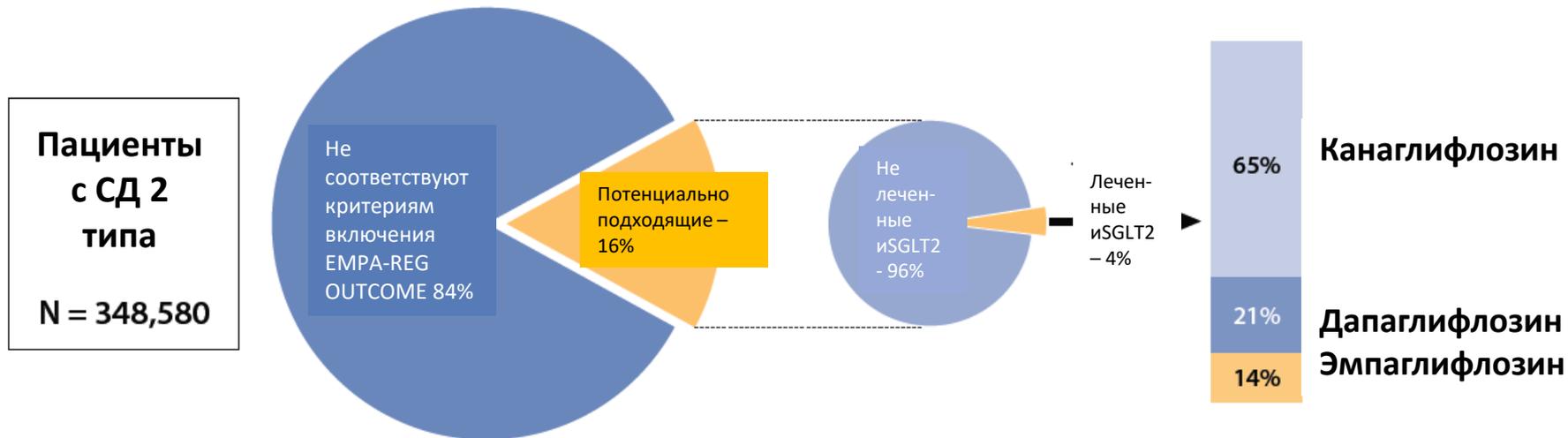
$p < 0,0001$



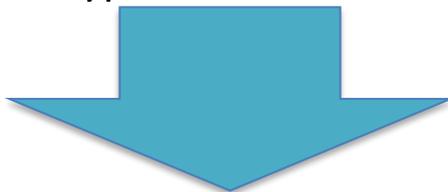
Представленность популяции SHIFT в широкой популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью: в целом, только 14,2% (n=3741) пациентов обладали характеристиками пациентов из исследования SHIFT из регистра Swedish Heart Failure

Соответствие пациентов коллаборативного регистра сахарного диабета критериям РКИ EMPA-REG OUTCOME

- Только ~1 из 6 пациентов с СД2Т из американского поликлинического регистра соответствует критериям включения EMPA-REG OUTCOME



В PubMed был проведен поиск всех клинических исследований, проведенных в США, безотносительно рандомизации, опубликованных в период с 1 января 2017 по 31 декабря 2017 года в 7 общих медицинских журналах с наибольшими импакт-факторами



Это исследование показало, что только 15% клинических исследований, проведенных в США, опубликованных в 2017 в высокорейтинговых журналах могут быть воспроизведены посредством анализа административных баз данных. Эти данные говорят в пользу того, что потенциал исследований рутинной клинической практики в дополнении РКИ как *посредством оценки соответствия результатов РКИ и наблюдательных исследований и сравнение популяции исследования с соответствующей популяцией рутинной клинической практики*

Разработка препарата и ранний доступ:

- Использование популяционных баз данных и исторического контроля для оценки распространенности, заболеваемости и естественного течения заболевания;
- Выявление стандартов текущей практики, особенностей рутинной практики и использования ресурсов;
- Выявление насущных медицинских потребностей;
- Выявление целевой популяции для терапии;
- Выявление биомаркеров терапевтического ответа и резистентности для оптимизации стратегии разработки препарата, то есть идентификация когорты пациентов с хорошим ответом;
- Определение потенциальных предикторов «фармакобезопасности» для использования препарата в рамках и за пределами инструкции у разных групп пациентов

Перед регистрацией и коммерческой доступностью

Планирования клинической разработки - дизайна исследования и оценки потенциала центров для участия в исследовании:

- расширение критериев включения с целью обеспечения репрезентативности популяции;
- более широкое использование дизайна «basket trial» и платформ исследований для определения возможностей наиболее широкого терапевтического применения;
- дизайн и оптимизация клинических исследований (использование RWE исследования на базе электронных медицинских записей для разработки дизайна, чтобы он соответствовал стандартам практики, например, для оценки принятой частоты диагностических исследований в реальной практике)

Проведение исследования:

- Традиционные группы контроля, в случае проблем с набором пациентов, может быть заменена «внешним» контролем, набираемым из ретроспективной или одновременной популяции, лечущейся в рамках рутинной практики

Дизайн исследования ADAPTABLE как пример интеграция РКИ в систему здравоохранения

Пациенты с установленным АССЗ + ≥ 1 «дополнительным фактором»



Первичная конечная точка:

комбинированная конечная точка, включающая смерть по любой причине, госпитализацию по поводу инфаркта миокарда или инсульта

Первичная конечная точка безопасности: госпитализация по поводу большого кровотечения

† Получение согласия участников, у которых отсутствует доступ к Интернету, и наблюдение за ними будут осуществляться с помощью параллельной системы

ClinicalTrials.gov: NCT02697916



Внешний контроль

	КИ сравнения	Стандарт рутинной клинической практики (РКП)	Соответствующая группа сравнения РКП
Экспериментальная группа	Клиническое исследование	Клиническое исследование	Клиническое исследование
Контрольная группа	Клиническое исследование сравнения	Стандарт рутинной клинической практики	Группа сравнения в рутинной клинической практике

Внешний контроль. Нерандомизированные клинические исследования со сравнением с внешним контролем уже использовали для демонстрации эффективности в постоянно увеличивающемся количестве случаев, часто при редких заболеваниях. Такой дизайн особенно актуален в тех исследованиях, где рандомизация невыполнима или неэтична, или при ограниченном числе пациентов с данным заболеванием

- Для сравнения используют данные групп плацебо или активного лечения в РКИ
- Популяции должны быть сравнимы, а конечные точки требуется определять и измерять одинаковым способом
- Данные существующей документации (например, регистры, ЭМК, амбулаторные карты, данные по страховой компенсации) используют для формирования «контекста» исходов
- Прямое сравнение не производят
- Данные существующей документации (например, регистры, ЭМК, амбулаторные карты, данные по страховой компенсации) используют для сравнения на уровне пациента
- Прямое сравнение не производят

Преимущества для пациентов:

- Минимизация числа участников, получающих плацебо
- Возможность включения пациентов с более тяжелым течением заболевания / на более поздней стадии прогрессирования заболевания
- Возможна интерпретация отдаленных клинических исходов
- Пациенты с редкими заболеваниями или небольшие целевые популяции
- Значительные неудовлетворенные медицинские потребности
- Очень предсказуемое прогрессирования заболевания
- Значительная ожидаемая величина эффекта

 Данные КИ (основной сбор данных)

 Данные КИ (дополнительный сбор данных)

 данные реальной клинической практики (основной или дополнительный сбор данных)

Внешний контроль: пример (для перерегистрации блинатумомаба)

14

- 29.03.2018 г. одобрен к применению у пациентов с острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-клеток (В-клеточный ОЛЛ) с MRD+ (минимальная остаточная болезнь) с первой или второй полной ремиссией
 - Данные подтверждены одногрупповым исследованием MT103-203
- Первичная конечная точка эффективности: полный ответ MRD во время первого цикла лечения
- Подтверждающие результаты (поисковое исследование; данные не включены в информацию о препарате): **сравнение одногруппового исследования (MT103-203: уменьшение числа участников с n=113 до n=73) с исторической контрольной группой (исследование 20120148; n=182)**
- Конечные точки эффективности: безрецидивная выживаемость и общая выживаемость
- Коррекция коэффициентов предрасположенности
 - Отдельные исходные факторы сбалансированы с помощью взвешивания по обратной вероятности назначенного лечения, стабилизированного весовой функцией

Инновационно продолженные исследования

РКИ дополняют данными, полученными новыми методами сбора долгосрочных результатов после завершения традиционного РКИ



Участники исследования:

Участие в исследовании регулируют строгие критерии включения/исключения

- Данные по эффективности и безопасности получают стандартными способами в контролируемых условиях
- После РКИ пациенты контрольной группы могут решить продолжить экспериментальную терапию или продолжить наблюдение с использованием стандартных методов сбора данных в контролируемых условиях.

Потребности пациентов:

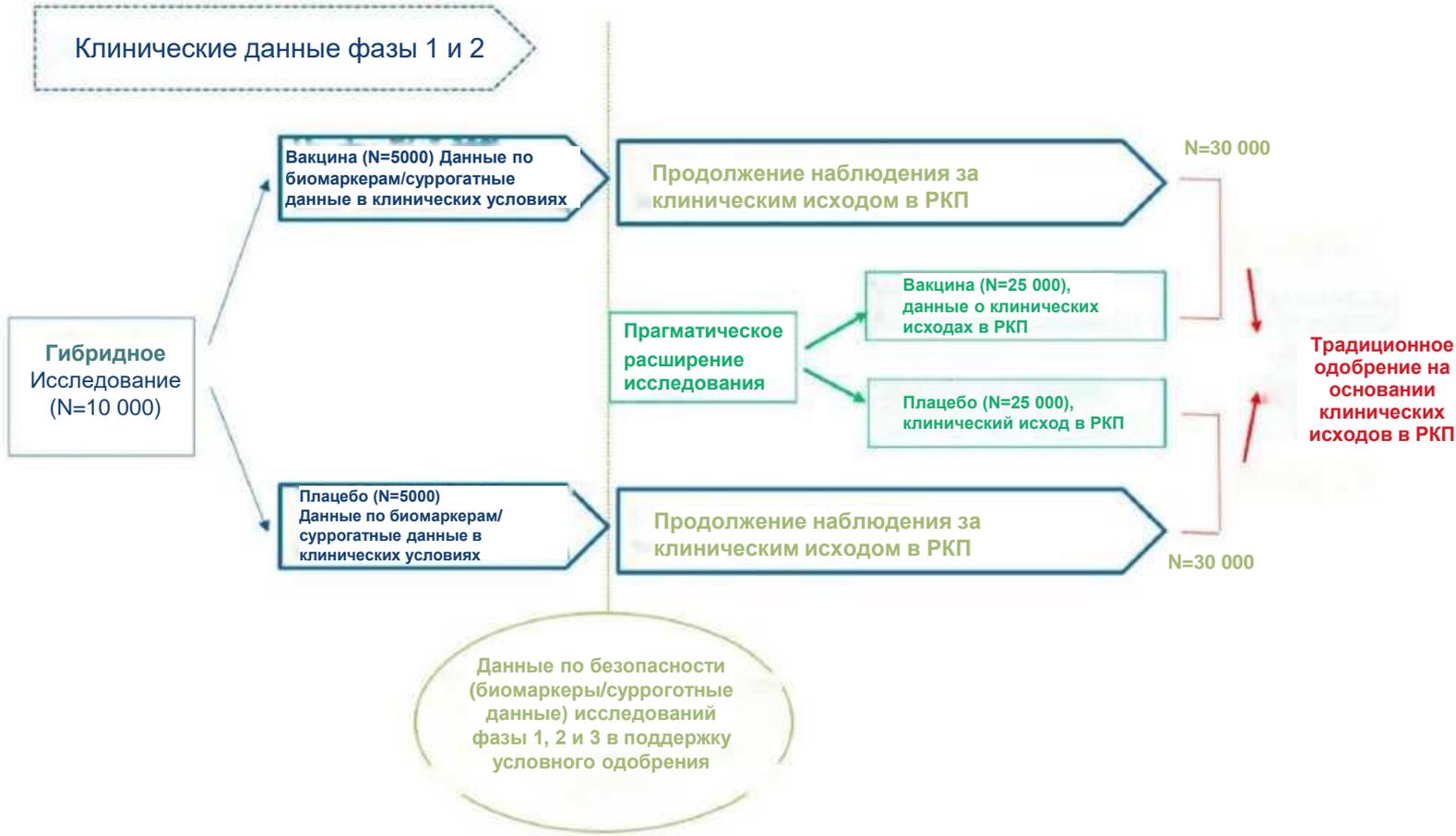
- Новые методы сбора данных могут снизить нагрузку на пациентов при участии в исследовании
- Возможность раннего доступа к лечению с долгосрочным мониторингом

Традиционное РКИ

Инновационное продолженное исследование:

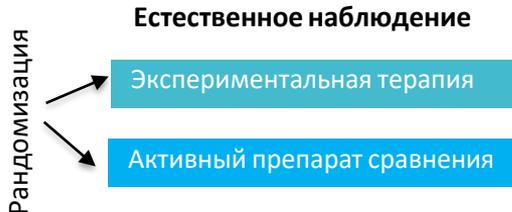
- Данные можно собирать децентрализованно (например, медсестра/эксперт посещает пациента на дому), непосредственно от пациента (например, связь через колл-центр или мобильное приложение) или через базы данных
- Данные по эффективности и безопасности получают вне исследовательского центра с использованием новых методов, если не требуется обеспечение лекарственным препаратом

- Однозначная потребность в долгосрочном наблюдении или пролонгации исследования
- Необходимость валидации конечных точек



Прагматические исследования

В прагматических исследованиях рандомизируют реальных пациентов и проводят наблюдение в естественных условиях, чтобы улучшить принятие решений относительно РКИ



Участники исследования:

- Менее строгие критерии включения/исключения позволяют распространить полученные результаты за пределы популяции исследования
- Препаратом сравнения является стандартная терапия, а не плацебо

Прагматические исследования

- Должны быть крупными и простыми по дизайну (легче планировать, осуществлять и наблюдать)
- Данные можно получать в обычных условиях медицинской помощи с использованием «гибридных» подходов, объединяющих существующие данные с основным сбором данных, или путем анализа ЭМК, реестров или данных по страховым возмещениям

Потребности пациентов:

- Наблюдение в естественных условиях снижает нагрузку на пациентов при участии в исследовании
- Оценка широкого перечня исходов, которые в основном пациентоцентричны

- Пробелы в доказательствах в условиях клинической практики
- Измерение объективных конечных точек
- Активный препарат сравнения позволяет получить большую величину эффекта
- Стоимость прагматических КИ может быть выше, чем классических КИ, может потребоваться более сложный дизайн
- Большинство клинических исследований нельзя в полной мере отнести ни к классическим, ни к прагматическим: они сочетают в себе характеристики обоих видов
- Ранние исследования, которые проводят для обнаружения биологического эффекта новой экспериментальной терапии, не могут быть прагматическими

Прагматические исследования

РКИ



RWE



После регистрации

Эффективность в рутинной практике:

- Дифференцировка в суб-популяциях. Понимание эффективности терапии в популяциях, которые не включаются в РКИ, в которых не изучена польза/риск;
- Анализ долгосрочных исходов вмешательства (с использованием регистров и специфичных для заболевания баз данных);
- Анализ долгосрочных эффектов препарата. Если препарат не безопасен, его отзовут с рынка

Расширение показаний:

- Анализ RWD с точки зрения применения препарата вне показаний

Другое

- Паттерны назначения
- Выбор между терапевтическими опциями (комбинирование характеристик пациента и ответа на терапию)

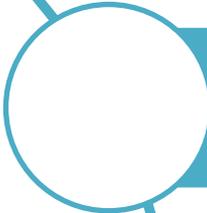
После регистрации

- Анализ затраты-эффективность проводится для оценки бремени болезни. Для обсуждения с регуляторными органами цен на раннем этапе

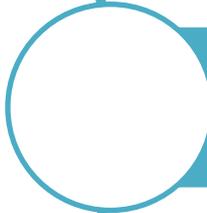
Доступ на рынок (решение о включении в списки для возмещения и обсуждение цены)

- Получение доказательств клинической значимости (оценка пользы/риска в реальности, подтверждение в реальной практике результатов РКИ и оценка используемых ресурсов);
- Дифференцировка нескольких препаратов высокой стоимости со сходными механизмами действия
- Увеличение оплаты по результатам, включая условные контракты, основанные на результатах исследования и исходах

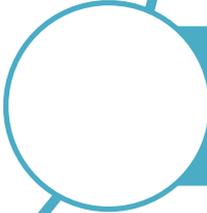
Выводы



РКИ имеют большое количество ограничений, поэтому RWE дополняют доказательную базу РКИ



RWE/RWD все шире используются для разработки дизайна РКИ



RWE/RWD начинают приобретать все большую роль для принятия регуляторных решений и решений о включении в списки для возмещения и обсуждения цены в США и Европе